

⑩ 日本国特許庁(JP)
⑩ 公表特許公報(A)

⑪ 特許出願公表
平5-500058

⑬ 公表 平成5年(1993)1月14日

⑭ Int. Cl.⁵ 識別記号 庁内整理番号 審査請求 未請求
A 61 K 9/00 V 7329-4C 予備審査請求 有 部門(区分) 3(2)
8/50 V 7329-4C

(全12頁)

⑫ 発明の名称 経粘膜性剤形

⑮ 特 願 平2-512483
⑯ 出 願 平2(1990)8月3日

⑰ 翻訳文提出日 平4(1992)3月5日
⑱ 国際出願 PCT/US90/04369
⑲ 国際公開番号 WO91/03236
⑳ 国際公開日 平3(1991)3月21日

優先権主張 ㉔ 1989年9月5日 ㉕ 米国(US) ㉖ 403,752

㉗ 発 明 者 スタンレー, セオドア・エイチ アメリカ合衆国ユタ州84124, ソルト・レイク・シティ, オーク・テラス・ドライブ 4800
㉘ 発 明 者 ヘイグ, ブライアン アメリカ合衆国ユタ州84119, ウェスト・ヴァレー・シティ, サウス・ハーバーデン・ドライブ 4478
㉙ 出 願 人 ユニバーシティ・オブ・ユタ・アメリカ合衆国ユタ州84112, ソルト・レイク・シティ, ユニバーリサーチ・ファウンデーション シティ・オブ・ユタ, パーク・ビルディング 210
㉚ 代 理 人 弁理士 湯浅 恭三 外6名
㉛ 指 定 国 AT(広域特許), AU, BE(広域特許), CA, CH(広域特許), DE(広域特許), DK(広域特許), ES(広域特許), FR(広域特許), GB(広域特許), I T(広域特許), JP, LU(広域特許), NL(広域特許), NO, SE(広域特許)

請 求 の 証 拠

1. 患者に対して薬剤を経粘膜放出する場合に用いるための薬剤含有剤形であって、前記の組成物が、
非溶解性薬剤収容マトリックス:
薬理学的有効量の強力な薬剤であって、口、咽頭および食道の粘膜組織を介して吸収することができるし且つ口、咽頭および食道の粘膜組織を介する吸収に対して患者の口中で薬剤を放出することができる該非溶解性薬剤収容マトリックスによって含まれる前記の薬剤: および
該薬剤収容マトリックスに対して、薬剤含有剤形を成形するように固定されたホルダー手段であって、薬剤収容マトリックスの患者の口中への挿入および口からの取出しを便利にするように配置されている該ホルダー手段;
を含む前記の薬剤含有剤形。
2. 非溶解性薬剤収容マトリックスが、透過性バリアーによって画成された室であり、前記の透過性バリアーの細孔度が、適当な条件下でバリアーを介して薬剤分子を通過させるように十分に大きい、請求項1に記載の患者に対して薬剤を経粘膜放出する場合に用いるための薬剤含有剤形。
3. 薬剤がマイクロカプセルに封入されている、請求項2に記載の患者に対して薬剤を経粘膜放出する場合に用いるための薬剤含有剤形。
4. 薬剤が多数のマイクロスポンジ中に含まれている、請求項2に記載の患者に対して薬剤を経粘膜放出する場合に用いるための薬剤含有剤形。
5. 薬剤は、周囲条件下で薬剤が透過性バリアーを透過しないように十分に高い粘度を有する薬剤媒質の成分であるが、該薬剤媒質は、薬剤含有剤形が口の条件に暴露された場合に薬剤が透過性バリアーを透過するように十分に低い粘度を有する、請求項2に記載の患者に対して薬剤を経粘膜放出する場合に用いるための薬剤含有剤形。
6. 患者の口中の唾液によって、薬剤含有剤形が口の条件に暴露された場合に薬剤が透過性バリアーを透過するように、薬剤媒質の粘度を十分に低くさせる、

- 請求項5に記載の患者に対して薬剤を経粘膜放出する場合に用いるための薬剤含有剤形。
7. 患者の口中の温度によって、薬剤含有剤形が口の条件に暴露された場合に薬剤が透過性バリアーを透過するように、薬剤媒質の粘度を十分に低くさせる、請求項5に記載の患者に対して薬剤を経粘膜放出する場合に用いるための薬剤含有剤形。
 8. 薬剤が非溶解性薬剤収容マトリックス中に埋封されている、請求項1に記載の患者に対して薬剤を経粘膜放出する場合に用いるための薬剤含有剤形。
 9. 薬剤がマイクロカプセルに封入されている、請求項1に記載の患者に対して薬剤を経粘膜放出する場合に用いるための薬剤含有剤形。
 10. マイクロカプセルに封入された薬剤を剤形中で保持するために生体適合性接着剤を更に含む、請求項1に記載の患者に対して薬剤を経粘膜放出する場合に用いるための薬剤含有剤形。
 11. 薬剤が多数のマイクロスポンジ中に含まれている、請求項1に記載の患者に対して薬剤を経粘膜放出する場合に用いるための薬剤含有剤形。
 12. 多数のマイクロスポンジを剤形中で保持するために生体適合性接着剤を更に含む、請求項11に記載の患者に対して薬剤を経粘膜放出する場合に用いるための薬剤含有剤形。
 13. 薬剤が強力な親油性薬剤である、請求項1に記載の患者に対して薬剤を経粘膜放出する場合に用いるための薬剤含有剤形。
 14. 薬剤が強力な非親油性薬剤である、請求項1に記載の患者に対して薬剤を経粘膜放出する場合に用いるための薬剤含有剤形。
 15. 患者に対して薬剤を経粘膜放出する場合に用いるための薬剤含有剤形であって、前記の組成物が、
非溶解性薬剤収容マトリックス:
薬理学的有効量の強力な薬剤であって、口、咽頭および食道の粘膜組織を介して吸収することができるし且つ口、咽頭および食道の粘膜組織を介する吸収に対して患者の口中で薬剤を放出することができる該非溶解性薬剤収容マトリックス

によって含まれる前記の薬剤：

該収容マトリックス中に保持された緩衝液生成試薬であって、薬剤の経粘膜吸収を促進するために、唾液中に溶解した場合に大部分の薬剤が非イオン化状態のままであるように唾液のpHを修正することができる前記の緩衝液生成試薬：および

該薬剤収容マトリックスに対して、薬剤含有剤形を成形するように固定されたホルダー手段であって、薬剤収容マトリックスの患者の口中への挿入および口からの取出しを便利にするように配置されている該ホルダー手段；

を含む前記の薬剤含有剤形。

16. 緩衝剤がクエン酸塩緩衝系である、請求項15に記載の患者に対して薬剤を経粘膜放出する場合に用いるための薬剤含有剤形。

17. 緩衝剤がリン酸塩緩衝系である、請求項15に記載の患者に対して薬剤を経粘膜放出する場合に用いるための薬剤含有剤形。

18. 薬剤収容マトリックスがマルトデキストリンを更に含み、そして薬剤収容マトリックスがそのマルトデキストリンを患者の口中に放出して、薬剤収容マトリックス中の薬剤の任意の不快感風味を消散させる助けとなることのできる、請求項15に記載の患者に対して薬剤を経粘膜放出する場合に用いるための薬剤含有剤形。

19. 薬剤収容マトリックスが少なくとも1種類のフレーバー増強剤を更に含み、そして薬剤収容マトリックスがその少なくとも1種類のフレーバー増強剤を患者の口中に放出することのできる、請求項15に記載の患者に対して薬剤を経粘膜放出する場合に用いるための薬剤含有剤形。

20. 非溶解性薬剤収容マトリックスが、透過性バリアーによって面成された室であり、前記の透過性バリアーの細孔度が、適当な条件下でバリアーを介して薬剤分子を通過させるように十分に大きい、請求項15に記載の患者に対して薬剤を経粘膜放出する場合に用いるための薬剤含有剤形。

21. 薬剤がマイクロカプセルに封入されている、請求項20に記載の患者に対して薬剤を経粘膜放出する場合に用いるための薬剤含有剤形。

を経粘膜放出する場合に用いるための薬剤含有剤形。

32. 薬剤が強力な非親油性薬剤である、請求項15に記載の患者に対して薬剤を経粘膜放出する場合に用いるための薬剤含有剤形。

33. 患者に対して薬剤を経粘膜放出する場合に用いるための薬剤含有剤形であって、前記の組成物が、

非溶解性薬剤収容マトリックス；

薬理学的有効量の強力な薬剤であって、口、咽喉および食道の粘膜組織を介して吸収することのできる且つ口、咽喉および食道の粘膜組織を介する吸収に対して患者の口中で薬剤を放出することができる該非溶解性薬剤収容マトリックスによって含まれる前記の薬剤；

該収容マトリックス中に保持された透過促進剤であって、薬剤の経粘膜吸収を促進するために、薬剤に対して口、咽喉および食道の粘膜組織の透過性を修正することのできる前記の透過促進剤；および

該薬剤収容マトリックスに対して、薬剤含有剤形を成形するように固定されたホルダー手段であって、薬剤収容マトリックスの患者の口中への挿入および口からの取出しを便利にするように配置されている該ホルダー手段；

を含む前記の薬剤含有剤形。

34. 透過促進剤が胆汁酸塩を含む、請求項33に記載の患者に対して薬剤を経粘膜放出する場合に用いるための薬剤含有剤形。

35. 透過促進剤が合成透過促進剤を含む、請求項33に記載の患者に対して薬剤を経粘膜放出する場合に用いるための薬剤含有剤形。

36. 薬剤収容マトリックスがマルトデキストリンを更に含み、そして薬剤収容マトリックスがそのマルトデキストリンを患者の口中に放出して、薬剤収容マトリックス中の薬剤の任意の不快感風味を消散させる助けとなることのできる、請求項33に記載の患者に対して薬剤を経粘膜放出する場合に用いるための薬剤含有剤形。

37. 薬剤収容マトリックスが少なくとも1種類のフレーバー増強剤を更に含み、そして薬剤収容マトリックスがその少なくとも1種類のフレーバー増強剤を

22. 薬剤が多数のマイクロスポンジ中に含まれている、請求項20に記載の患者に対して薬剤を経粘膜放出する場合に用いるための薬剤含有剤形。

23. 薬剤は、周囲条件下で薬剤が透過性バリアーを透過しないように十分に高い粘度を有する薬剤媒質の成分であるが、該薬剤媒質は、薬剤含有剤形が口の条件に暴露された場合に薬剤が透過性バリアーを透過するように十分に低い粘度を有する、請求項20に記載の患者に対して薬剤を経粘膜放出する場合に用いるための薬剤含有剤形。

24. 患者の口中の唾液によって、薬剤含有剤形が口の条件に暴露された場合に薬剤が透過性バリアーを透過するように、薬剤媒質の粘度を十分に低くさせる、請求項23に記載の患者に対して薬剤を経粘膜放出する場合に用いるための薬剤含有剤形。

25. 患者の口中の温度によって、薬剤含有剤形が口の条件に暴露された場合に薬剤が透過性バリアーを透過するように、薬剤媒質の粘度を十分に低くさせる、請求項23に記載の患者に対して薬剤を経粘膜放出する場合に用いるための薬剤含有剤形。

26. 薬剤が非溶解性薬剤収容マトリックス中に埋封されている、請求項15に記載の患者に対して薬剤を経粘膜放出する場合に用いるための薬剤含有剤形。

27. 薬剤がマイクロカプセルに封入されている、請求項15に記載の患者に対して薬剤を経粘膜放出する場合に用いるための薬剤含有剤形。

28. マイクロカプセルに封入された薬剤を剤形中で保持するために生体適合性接着剤を更に含む、請求項27に記載の患者に対して薬剤を経粘膜放出する場合に用いるための薬剤含有剤形。

29. 薬剤が多数のマイクロスポンジ中に含まれている、請求項15に記載の患者に対して薬剤を経粘膜放出する場合に用いるための薬剤含有剤形。

30. 多数のマイクロスポンジを剤形中で保持するために生体適合性接着剤を更に含む、請求項29に記載の患者に対して薬剤を経粘膜放出する場合に用いるための薬剤含有剤形。

31. 薬剤が強力な親油性薬剤である、請求項15に記載の患者に対して薬剤

患者の口中に放出することのできる、請求項33に記載の患者に対して薬剤を経粘膜放出する場合に用いるための薬剤含有剤形。

38. 非溶解性薬剤収容マトリックスが、透過性バリアーによって面成された室であり、前記の透過性バリアーの細孔度が、適当な条件下でバリアーを介して薬剤分子を通過させるように十分に大きい、請求項33に記載の患者に対して薬剤を経粘膜放出する場合に用いるための薬剤含有剤形。

39. 薬剤がマイクロカプセルに封入されている、請求項38に記載の患者に対して薬剤を経粘膜放出する場合に用いるための薬剤含有剤形。

40. 薬剤が多数のマイクロスポンジ中に含まれている、請求項38に記載の患者に対して薬剤を経粘膜放出する場合に用いるための薬剤含有剤形。

41. 薬剤は、周囲条件下で薬剤が透過性バリアーを透過しないように十分に高い粘度を有する薬剤媒質の成分であるが、該薬剤媒質は、薬剤含有剤形が口の条件に暴露された場合に薬剤が透過性バリアーを透過するように十分に低い粘度を有する、請求項38に記載の患者に対して薬剤を経粘膜放出する場合に用いるための薬剤含有剤形。

42. 患者の口中の唾液によって、薬剤含有剤形が口の条件に暴露された場合に薬剤が透過性バリアーを透過するように、薬剤媒質の粘度を十分に低くさせる、請求項41に記載の患者に対して薬剤を経粘膜放出する場合に用いるための薬剤含有剤形。

43. 患者の口中の温度によって、薬剤含有剤形が口の条件に暴露された場合に薬剤が透過性バリアーを透過するように、薬剤媒質の粘度を十分に低くさせる、請求項41に記載の患者に対して薬剤を経粘膜放出する場合に用いるための薬剤含有剤形。

44. 薬剤がマイクロカプセルに封入されている、請求項33に記載の患者に対して薬剤を経粘膜放出する場合に用いるための薬剤含有剤形。

45. マイクロカプセルに封入された薬剤を剤形中で保持するために生体適合性接着剤を更に含む、請求項44に記載の患者に対して薬剤を経粘膜放出する場合に用いるための薬剤含有剤形。

1. 発明の分野

本発明は、薬剤の、頬、舌下、咽喉および食道の経粘膜放出において用いられる薬剤のための縫口用非溶解性マトリックスの組成物および製造方法に関する。更に詳しくは、本発明は、口、咽喉および食道の粘膜組織を介して投与量効果 (dose-to-effect) 量の薬剤を非侵襲性投与するための組成物並びにこのような組成物を製造する方法および装置に関する。

2. 発明の背景

近年、様々な症状を処置するための薬剤の投与に関する薬理学および薬学の分野が大いに発達してきた。しかしながら、その分野の非常にすばらしい発達にもかかわらず、薬剤は、何十年間も用いられてきたほとんど同じ投与方法を用いて投与され続けている。大多数の薬剤は、縫口によってかまたは注射によって投与され続けている。しかしながら、当該技術分野において、これらの投与経路はいずれも全ての場合に有効ではないし、しかも双方の投与経路には若干の欠点があるのが見出されることが多い。

恐らく、縫口投与は、最も一般に行われている薬剤の投与方法である。薬剤は、通常、錠剤、カプセル剤または液状薬剤に配合された後、飲み込まれる。縫口投与方式は、その便利さゆえに好適であることが多い。更に、縫口投与は、概して、大部分の患者に対して危険がなく、痛みもなくそして簡単に行われる。

しかしながら、薬剤の縫口投与には若干の欠点がある。一つの欠点は、小児患者および老人患者は丸剤および他の固体制剤を飲み込むのが難しいことが多いし、しかもこのような患者は液状薬剤を飲んで飲もうとしないことが多いということである。更に、多数の薬剤について、薬剤を飲み込む行為は液体を必要とすることが多く、胃の容量を増大させ且つ吐き気および嘔吐の可能性を増大させる。

薬剤を縫口によって投与する場合に見出されるもう一つの欠点は、投与量決定が「普通の」患者に関して使用するために調整されまたは決定されることである。大部分の薬剤は、様々な患者に対する広範囲の効果を有する。これらの効果は、患者の習慣、患者間の微妙な遺伝的差異、血液量、年齢並びに他の多数の既知および未知の要因に依存する。大抵の薬剤を縫口によって投与することは、所望の効果を待つのに必要な確かな投与量を調節する能力を与えるのではなく、むしろ、その投与量は普通の患者で普通の効果を生じるように算定されている。結果として、個々の患者に投与不足または過剰投与であることがある。

薬剤に対する感受性が低いことによる投与不足の患者は、医者によって求められた反応を引き起こすことができない。過剰投与の患者は、生体機能、特に、心臓および肺の危険な機能低下を引き起こすことがある。これは、延長した呼吸低下 (手術後に機械呼吸を必要とする)、心臓機能低下および心拍停止を引き起こすことがある。

縫口投与によるいくつかの欠点を避けるために、注射を用いることが多い。薬剤を (通常、静脈内または筋肉内に) 注射することによって、薬剤は患者の血流中に速やかに入る結果となる。更に、この種類の投与では、患者の肝臓による多数の薬剤の除去が避けられる。その結果、通常、必要とされる全薬剤量は、縫口によって投与される薬剤と比較して一層少ない。その代わりに、薬剤は、肝臓にさらされる前に、患者体内の各部分に急速に分配されることになる。

大部分の患者、特に、子供および老人には注射に対する嫌悪感がある。患者によっては、この嫌悪感は、注射を用いることが重大な問題になるほど顕著であることがある。強度の心理学的ストレスは、患者の虚弱した状態を悪化させることがあるので、患者が重病でありまたは衰弱した状態にあるか若しくは見舞っている場合、注射を用いるのが不適当になることがある。

更に、各種薬剤 (特に、中枢神経系活性に関する薬剤) の代謝における感受性の個々の変動は、注射経路を用いる場合により一層激しい。多くの場合、過剰投与を防止するためには、普通よりも少ない投与量を患者に注射した後、必要に応じて追加の注射によって投与量を補給することが慣例である。この「補正」では、

46. 薬剤が多数のマイクロスポンジ中に含まれている、請求項33に記載の患者に対して薬剤を経粘膜放出する場合に用いるための薬剤含有剤形。

47. 多数のマイクロスポンジを剤形中で保持するために生体適合性接着剤を更に含む、請求項46に記載の患者に対して薬剤を経粘膜放出する場合に用いるための薬剤含有剤形。

48. 薬剤が強力な脂溶性薬剤である、請求項33に記載の患者に対して薬剤を経粘膜放出する場合に用いるための薬剤含有剤形。

49. 薬剤が強力な非脂溶性薬剤である、請求項33に記載の患者に対して薬剤を経粘膜放出する場合に用いるための薬剤含有剤形。

縫口投与に関するもう一つの問題は、飲み込んだ後の薬剤の血流中への吸収速度が患者によって異なることである。薬剤の吸収は、胃から小腸および大腸への薬剤の移動、これらの器官による分泌作用およびその結果生じた胃腸内部の pH に依存している。不安およびストレスはこれらの移動および分泌を激化させ、薬剤の最終的な効果を妨げまたは低減させ、そして薬剤の効果の開始を遅らせることがある。

最も重要なことは、通常、縫口投与時間と薬剤の治療効果が開始する時間との間に実質的な遅れが存在することである。前述のように、薬剤は、血流に入るために胃腸系を通過しなければならないが、典型的に、これには45分間またはそれ以上の時間を要する。前述のように、不安およびストレスはこの遅れを増大させることが多い。

多数の施用に対して、例えば、手術前の準備投与或いは痛み著しくは重大な医学的症状を直ちに除去するかまたは薬剤の運動性効果を必要とする場合には、この遅れは許容できない。患者の迅速な交響が費用節約のために不可欠である現代の外來患者設備および手術室において、薬剤の作用の過度の遅れは簡単に許容できない。

縫口投与の更に別の欠点は、多数の薬剤が、ほとんど即時に代謝または失活を経験することである。胃並びに小腸および大腸からの静脈は直接肝臓を介して通過する。したがって、血流に入った薬剤は、全身の血液循環に分配される前に最初に肝臓を介して通過しなければならない。大部分の薬剤は60%を超えて (ある種の薬剤は本質的に100%)、この肝臓を介する「最初の通過」の際に患者の血流から除去される。結果として、縫口投与は、多数の薬剤、特に、手術前の準備投与のような重大な医療環境での迅速な開始にまたは麻酔の誘導に用いられる多数の中枢神経系薬および多数の心臓血管作用薬に対しては非実用的である。

更に、肝臓は血流からの過剰の薬剤を除去するので、肝臓に更にストレスが加わる。これは、薬剤処置が長期間にわたって行われてきた場合、特に重大である。肝臓は、薬剤の代謝によって過剰負担になることがあり、その場合、薬剤は排泄されなければならない。その結果、肝臓または腎臓障害の危険性が増大する。

反復注射を用いることが必要となり、患者のストレスを次第に大きく増加させる。更に、患者の反応は特定の患者の特性に応じて広範に変化するもので、的確な投与量を投与して的確な効果を生じることができない。

患者に手術を受ける準備をさせる一つの一般的な方法は、鎮静剤または不安緩和剤を経口によって投与することである。鎮静剤または不安緩和剤の急速な開始は必ずしも臨界的要因ではなかったが、現在は更にそのようになっている。日中の手術用に外来患者用設備を使用することが増大したことおよび現代医療での費用節減のための圧力などの慣例の変化により、麻酔による個々の患者に対する二次的な回復の遅れによって患者の区別費が増大することを避けるために、作用の迅速な開始および無条件に理想的な投与量の使用が必要とされる。中枢神経系活性に関する準備投与薬の有用な経口投与（過度の鎮静を生じることなく鎮静および不安緩和の迅速な開始を引き起こす）を行うのは困難であることが多い。

研究者によっては、類縁の緩粘膜を介してまたは舌下投与によって薬剤を投与することが可能であるかもしれないということを示唆した。「METHODS AND COMPOSITIONS FOR NONINVASIVE ADMINISTRATION OF SEDATIVES, ANALGESICS, AND ANESTHETICS.」と称する米国特許第4,671,953号明細書を参照されたい。このような、口、咽頭および食道の粘膜組織を介する治療薬の投与には明確な有用性がある。この経路による薬剤の投与では、薬剤は胃および腸の消化液にさらされない。更に、薬剤は、最初に生体を通過する際に主として肝臓を迂回し、それによって薬剤の更に別の代謝および/または失活が避けられる。

通常、前記に記載した任意の方法によって投与される薬剤には不快な味がある。その結果、口の粘膜組織を介して頬または舌下に投与することを可能にするために、更に、ある種の好ましい味の剤塊、例えば「キャンデー」マトリックス中に薬剤を配合することが必要である。

既存の方法による薬剤含有キャンデー製品の製造では、治療薬を溶解キャンデー剤塊に加える。次に、得られた混合物を充分に混合して、溶解キャンデー剤塊

中の薬剤の適当な分布を確実にする。次に、混合物を、まだ溶解している間に金型キャビティに注入し且つ凝固させて固体剤塊にする。或いは、熱いキャンデー剤塊を金型に注入することができるし、その寸法および形状を望まれるように決定することができる。

薬剤の有効な施用に対して、最終キャンデー製品は、薬剤の一定の量を確実にするように、全体に均一に分布した薬剤を含むことができる。或いは、施用によっては、錠剤および錠剤された範囲内で濃度を変化させることが、薬剤の投与速度を変化させるのに望ましいことがある。該点は、一定のまたは注意深く調節された方法で固体薬剤を混合する試みにおいて見出される。薬剤の多くは、硬質キャンデー薬剤の1種類以上の成分中で不溶性または部分的にのみ可溶性である。したがって、得られた製品は、薬剤の均一または調節された分布を欠いているのが見出されることが多い。

更に、より均一な分布を可能にするためにキャンデー剤塊の温度を上昇させる場合（通常、約230℃を越える温度まで）、顕著な薬剤の分解が生じることが見出されることが多い。分解の程度は様々であっても、概して、高温度は薬剤の取扱いおよび加工において不適当である。例えば、キャンデー製品の製造方法それ自体が治療薬を分解および/または失活させることがある。

更に、現在入手可能な多数の薬剤含有キャンデートローチは、口の中に入れた場合に砕けやすい。その結果、粘膜組織中への薬剤の一定の放出は生じない。むしろ、砕かれたトローチは大部分咀嚼され且つ飲み込まれ、そしてその薬剤は前記に記載したように胃腸を介して血流に入る。したがって、キャンデートローチは、口の粘膜組織を介する薬剤投与で用いるのに極めて決定的な限界を有することが理解される。その結果、トローチは、強力な運動性薬剤、例えば、中枢神経系、心臓血管系または腎臓血管系に影響を与える薬剤を投与するのに用いられなかった。

口の粘膜組織を介するある種の薬剤の投与の見込みはあったが、望ましい形態で薬剤を製造し且つその薬剤を投与するための十分に許容し得る方法の開発は捕らえどころがなかった。大部分の薬剤で用いるための許容し得るキャンデー製品

を、分解が予想される点までその製品を加熱することなしに開発することは不可能であった。

口中のpH条件は、粘膜投与経路によるある種の脂溶性薬剤の投与に顕著な影響を及ぼす傾向があるということにも留意しなければならない。当該技術分野において、粘膜組織を介する薬剤の投与は、その薬剤が非イオン化形態である場合に最もよく達せられることが見出された。pHの変化は、特定の時点で非イオン化状態にある薬剤の百分率に影響を与える。その結果、口中のpH条件は、これらの条件が、粘膜組織を介して移動するのに極めて不適当であるイオン化形態で薬剤を存在させるという点で、頬または舌下に投与されたある種の薬剤の有効性を制限することが多い。

他の強力な薬剤は実質的に非脂溶性であり、当然ながら、粘膜組織を透過しない。したがって、適当な方法および組成物によって、脂溶性および非脂溶性双方の薬剤を経粘膜投与することが可能になったならば、それは、強力な運動性薬剤を投与する当該技術分野における有意の前進であると考えられる。

適当な方法および組成物によって、患者毎の的確な効果に対する的確な投与量が与えられたならば、それは、強力な運動性薬剤を投与する当該技術分野におけるもう一つの重要な前進であると考えられる。過剰投与、投与不足および「最初の通過作用」で見出される即時代謝の欠点を免れ、なお、患者への針による注射を必要としないこのような方法および組成物を提供することは、当該技術分野での同様の前進であると考えられる。

薬剤（不溶性薬剤を含む）を分解が生じる点まで加熱することを必要としない、非溶解性薬剤収容マトリックス中に薬剤を配合するための方法および組成物を提供することは、当該技術分野におけるもう一つの有意の前進であると考えられる。このような組成物および製造方法を本明細書中で開示し且つ請求の範囲に記載する。

発明の簡単な要約

本発明は、強力な運動性薬剤を経粘膜によって投与するのに用いる実質的に非溶解性薬剤収容マトリックスを製造するための組成物および製造方法に関する。

更に、本発明は、十分な薬剤を投与して所望の効果を的確に生じるように投与量対効果方式で薬剤を投与する場合に有用であるこのような組成物および方法に関する。本発明は、更に、脂溶性および非脂溶性双方の治療薬を薬剤収容マトリックス中に配合することを可能にし、必要ならば好みによってそれに調整することができるし、そしてそれに、アプライアンスまたはホルダーを取り付けることができる製造技術に関する。使用に際して、本発明は、口、咽頭および食道の粘膜組織を介する薬剤の投与法を提供し、それによって、注射および経口投与双方による問題が避けられる。

本発明を用いると、薬剤を、注射によるものとはほぼ同じぐらい速く、そして経口投与経路を用いるよりもはるかに速く患者の血流中に導入することができ、同時に、双方のマイナス面が避けられる。本発明の範囲内の剤形は、投与量対効果方式でまたは的確な所望の効果が得られるまで薬剤を投与するのに用いることができる。

本発明では、薬剤を非溶解性薬剤収容マトリックス中に配合することによってこれらの利点が達成される。薬剤は、種々の可能な非溶解性収容マトリックス中に配合することができる。例えば、薬剤を、スポンジ様マトリックス中に配合することができるし；薬剤をマイクロカプセルに封入することができるし；薬剤を、マイクロスポンジ中に保持することができるし；薬剤を、透過性膜またはスクリーン様バリアー中に収容することができるし；または薬剤を、経粘膜投与に対して薬剤を放出することができる他の非溶解性収容剤形中に保持することができる。

薬剤をスポンジ様マトリックス中に配合する場合の本発明の範囲内のこれらの実施形態において、マトリックスは、負または正の圧力、或いは他の類似の放出トリガーに反応して薬剤を放出するように計画されることができ、マトリックスはスクリーンまたは透過性膜中に保持されることができ、口、咽頭または食道の条件に暴露された場合に、薬剤がスクリーンを透過するのを可能にする。適当なスクリーン材料としては、種々のアパーチャまたは細孔度を有するナイロン、ポリプロピレンまたはポリエチレンのメッシュ織物および多孔質シート材

料がある。適当なスクリーンまたは膜は、薬剤の吸収性または吸着性がない（または低い）ことにより汎用性であり、口の粘膜などの生理学的組織との相互作用がなく、味およびテクスチャーが好ましく、非刺激性、無毒性、低アレルギー性であり、そしてフタル酸エステル系可塑剤などの可塑剤から浸出しがないのが好ましい。

或いは、スポンジ様マトリックスは、適当な生体適合性接着剤（溶解性かまたは非溶解性）と一緒に保持されることができ、典型的な接着剤としては、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アルギン酸ナトリウムおよびトラガカントがある。他の実施態様では、スポンジ様マトリックスを圧縮粉末剤または他の溶解性マトリックス中に保持することができる。

薬剤をマイクロカプセルに封入する場合、マイクロカプセルに封入された薬剤は、スクリーンまたは透過性膜中に保持されることができ、それによって、口、咽喉または食道の条件に暴露された場合に、薬剤がスクリーンを透過することが可能になる。或いは、マイクロカプセルに封入された薬剤は、適当な生体適合性接着剤と一緒に保持されることができ。更に、本発明の範囲内の一つの実施態様において、マイクロカプセルに封入された薬剤は、前記に論及したような圧縮粉末剤または他の溶解性マトリックス中に保持されることができ。

本発明の他の可能な実施態様において、薬剤（薬剤組成物の一部分として）は、透過性膜またはスクリーン様バリアー中に含まれる。膜は、それを介して薬剤を通過させるのに十分な細孔度を有するのが好ましい。薬剤が、患者の口外条件下では膜中に保持されることができ、そして薬剤が、患者の口中で膜を通過することができるという点は重要である。

例えば、本発明の範囲内の一つの好ましい実施態様において、薬剤組成物は、膜細孔での表面張力によって薬剤が膜を通過するのを妨げるように口外で十分に高い。しかしながら、いったん薬剤が患者の口中に入られると、薬剤組成物の粘度は低下し、その結果、薬剤は膜を通過する。この粘度の変化は、唾液と薬剤組成物との接触によってまたは口中の一層高い温度によって得ることができる。

本発明の範囲内のもう一つの実施態様において、膜は、膜バリアーによ

は、それらが乾燥粉末として存在する場合にも容易に混合される。

緩衝液生成剤および他の種類のpH調節剤を、薬剤効率を最大限にするために、同時に加えることもできる。非イオン化形態の薬剤は粘膜を介して一層容易に輸送されることは理解される。したがって、pH条件を調整して有効な非イオン化薬剤の百分率を最大にすることができるならば、その薬剤の有効性は最大となる。

緩衝剤は、口中のpH範囲内で部分的にイオン化状態にある薬剤、例えば弱酸性および弱塩基性薬剤に対して特に重要である。一般的には、緩衝剤は、親水性薬剤を用いる場合、通常、それらの薬剤は一層低い粘膜透過性を有し且つ口中の唾液に一層容易に溶解するので一層重要である。

更に、透過促進剤を溶解性マトリックス中に配合して、粘膜の透過性を改良してもよい。親油性および非親油性双方の薬剤の透過性は、適当な透過促進剤を用いることによって改良することができる。

マトリックスが成形される時に、非溶解性マトリックス材料にハンドルまたはホルダーを組み込むことが望ましいこともある。或いは、いったん非溶解性マトリックスが成形されたら、接着剤によってハンドルをマトリックス材料に接着してもよい。そのハンドルによって、いったん所望の効果が得られたら、患者の口から非溶解性マトリックスを簡単に取り出せる。これは口の粘膜組織を介して薬剤を投与する既存の方法にまさる実質的な改良である。

多数の因子が薬剤投与速度に影響を及ぼす。例えば、初期溶解性、薬剤の処方（マイクロカプセル封入、錠剤、マイクロスポンジ）、緩衝剤、膜またはスクリーンの細孔度および電荷（電位）および、患者が薬剤を吸うかまたは押さえ付ける力または強さが、薬剤投与速度に影響を及ぼす。更に、薬剤溶解（薬剤が液状形態である場合）、すなわち、水または油も投与速度に影響を及ぼす。

本発明の範囲内の非溶解性薬剤収容マトリックスから放出され、そして口の粘膜組織を介して投与された薬剤は、これらの組織に広がる静脈を介して患者の血流に運ばれに入る。観察可能なまたは監視可能な効果を有する薬剤（例えば、中枢神経系、心血管系、呼吸器系または腎臓血管系に作用する薬剤）に対する患者の反応を適切に監視することによって、薬剤が適当な反応を引き起こした場合

で隔てられた薬剤区分および溶解区分を含む。使用に際し、そのバリアーが破壊され、そして薬剤および溶解が混合されることによって、薬剤組成物が生じる。薬剤を粉末形態で用いる能力は、薬剤の保存寿命および安定性を改良する。

本発明の範囲内の更にもう一つの実施態様において、薬剤は、口中の圧力作用によって膜を透過することができる。例えば、薬剤を吸うことによって生じた負圧は、膜を介して薬剤を引き出す。或いは、薬剤を押さえ付けることによって生じた正圧は、膜を介して薬剤を押し込む。

本発明の製造方法によって、薬剤含有マトリックスを成形する場合に従来見出された多数の限界が克服される。本発明は、幾何学的稀釈による成分の混合を示す。すなわち、2種類の最小重量成分を最初に充分に混合した後、前成分の重量に匹敵する次の1種類または複数種類の最小重量成分を加え且つ既存の混合物と充分に混合する。この方法を、所望の治療薬を含む成分全部が充分に混合されるまで繰り返す。

本発明の範囲内のもう一つの重要な特徴は、広範囲の薬剤形態を用いる能力である。例えば、活性成分は、マイクロスポンジ中に配合されるかまたはマイクロカプセルに封入され、適当な透過性膜内部に捕捉され、或いは適当な接着剤と一緒に結合された固体または液状形態であることができる。

これらの実施態様によって、先行技術の多数の問題が克服される。本発明により、不溶性薬剤を、その薬剤を溶解させる努力を必要とせずにマトリックスに加えることができる。更に、通常、溶解キャンデーマトリックスを成形するのに必要とされ且つ多くの薬剤の分解を引き起こすことがある高温度は、本発明を用いることで避けられる。したがって、融点が比較的低い薬剤またはそれらの融点未満で分解を経験することがあるそれらの薬剤でさえも、溶解性薬剤中に配合することができる。

本発明のもう一つの利点は、多くの場合において風味の問題が克服されることである。フレーバーを加える場合の汎用性は、任意の特定のフレーバーをマトリックス中に配合するのに成分の溶解性を必要としないという点で与えられる。したがって、調味料香料、薬剤および他の成分（液状形態で不溶性であってもよい）

が示される。次に、薬剤を取り出してもよいまたは所望の効果を維持するようにその消費速度を変更してもよい。

引き続き存在する患者に過剰投与する危険性は、本発明を用いることによって実質的に最小限にされることは理解される。本発明により、薬剤投与量は、一度に全部よりもむしろ一定期間におたって考えられ、その投与速度は、それが必要であると考えられるならば、調整することができる。いったん十分な薬剤反応が得られたら、患者は薬剤を吸うこと若しくは押さえ付けることを簡単に止めることができるまたは患者若しくは医療の専門家が患者の口から薬剤を容易に取り出すことができる。

図面の簡単な説明

図1Aは、透過性膜バリアー中に薬剤組成物を含む、本発明の範囲内の薬剤の断面図である。

図1Bは、透過性膜バリアー中に多数のマイクロカプセルに封入された薬剤粒子を含む、本発明の範囲内の薬剤の断面図である。

図1Cは、透過性膜バリアー中に多数の薬剤含有マイクロスポンジを含む、本発明の範囲内の薬剤の断面図である。

図2Aは、結合剤によって互いに結合した多数の薬剤含有マイクロスポンジを含む、本発明の範囲内の薬剤の部分切取斜視図である。

図2Bは、結合剤によって互いに結合した多数のマイクロカプセルに封入された薬剤粒子を含む、本発明の範囲内の薬剤の部分切取斜視図である。

図3は、取外しできるハンドルを有する、本発明の範囲内のもう一つの薬剤実施態様の斜視図である。

図4は、連続できる投与要素を利用する、本発明の範囲内の更にもう一つの薬剤の斜視図である。

図5は、薬剤を溶解した非溶解性繊維状カバーを含む、本発明の範囲内の更に別の薬剤の斜視図である。

図6は、図5の図6～6に沿って得られた図5で例示した実施態様の断面図である。

図7は、薬剤投与速度を、薬剤室中の圧力を変更することによって調整することができる、本発明の範囲内のもう一つの実施態様の斜視図である。

図8は、図7の線8〜8に沿って得られた図7で例示した実施態様の断面図である。

図9は、図7で例示した理論を用いる、本発明の範囲内の別の実施態様の断面図である。

図10は、薬剤を含む多数の環のチューブ機部材を有する、本発明の範囲内のもう一つの可能な利形実施態様の斜視図である。

図11は、図10の線11に沿って得られた図10で例示した実施態様の断面図である。

図12は、図10で例示した理論を用いる、本発明の範囲内の別の実施態様の断面図である。

図13は、薬剤を含む多数の取外しできるチューブ機部材を有する、図10で例示した実施態様の更に別の変型の斜視図である。

図14は、図13の線14〜14に沿って得られた図13で例示したチューブ機部材の断面図である。

図15は、完全な利形を成形するように組み立てることができる多数のリング形投薬部材を有する、本発明の理論を用いるもう一つの実施態様の分解斜視図である。

好ましい実施態様の詳細な説明

1. 概説

本発明は、薬剤の口の経粘膜放出を促進する組成物およびその製造方法に関する。簡単にいえば、本発明は、治療薬を含む利形または同様の種類の組成物に関する。利形としては、口の粘膜組織を介する投与に対して薬剤を放出することができる非溶解性薬剤収容マトリックスまたは放形剤がある。薬剤は、患者が薬剤含有利形を吸うかまたは押さえ付けた時に、口、咽喉および食道の粘膜組織を介して患者に対して放出される。

この特別な放出方法によって、経口によってかまたは注射による薬剤の放出に

の実施態様においては、薬剤媒質の粘度を、口中の上昇した温度によって口中で低下させる。

本発明の範囲内のもう一つの実施態様において、薬剤媒質14中の薬剤は、口中の圧力作用に反応してバリアーを透過する。例えば、利形を吸うことによって生じた負圧は、バリアーを介して薬剤を引き出す。或いは、利形を押さえ付けることによって生じた正圧は、バリアーを介して薬剤を押し込む。

ここで、図1Bについて論及すると、利形10は、多数のマイクロカプセルに封入された薬剤粒子18が透過性バリアー12中に保持されていることを除き、図1Aの利形と同様である。ハンドル16も、患者口中の利形の挿入、取出しおよび適当な施用を容易にするように利形に固定されているのが好ましい。バリアー12は、細孔が比較的大きいスクリーン様または細孔が比較的小さい膜様であってよい。好ましくは、バリアーは、それを介して薬剤を通過させるのに十分な細孔度を有し、同時に、バリアー12中のマイクロカプセルに封入された薬剤を保持する。

マイクロカプセルに封入された薬剤は、保護コーティング材料でコートされた薬剤粒子または薬剤滴である。典型的なコーティング材料としては、脂肪、ろう、トリグリセリド、脂肪酸、脂肪アルコール、エトキシ化脂肪酸およびアルコール、ステアリン酸塩、糖、ポリ(エチレングリコール)、ある種の金属、ゴム、ヒドロコロイド、ラテックス並びに各種ポリマー-薬剤配合物、例えばポリエチレンマ、エチルセルロース、エチレンビニルアセテート、エチレン-アクリル酸ポリアミドおよびある種の弾性ポリマーがある。

マイクロカプセルに封入された薬剤の保護コーティング材料は、水分による薬剤の分解を防止し、薬剤の酸化を遅らせ、蒸発および昇華を低減させ、薬剤を他の成分との反応から保護し、そしてある種の薬剤の不快感を隠す。薬剤のマイクロカプセル封入技術は当該技術分野で知られている。

図1Cで、多数の薬剤含有スポンジ様マトリックス20がバリアー12中で保持されていることを除き、図1Bで例示したのと同様の利形10を例示する。マイクロカプセルを含むスポンジ様マトリックスは、薬剤を閉じ込めた後、薬剤を

において見出されたいくつかの限界が克服される。本発明の主要な利点の一つは、患者に対して「投与量対効果」方式で薬剤を導入する能力である。薬剤は、的確に所望の効果が得られるまで患者に与えられ、すなわち、これが、予め決定された量の薬剤が患者に対して導入される先行技術の方法と異なる点である。いったん所望の効果が得られたら、患者または医療の専門家が、利形を患者の口から簡単に取り除く。

本発明は、薬剤または治療薬を非溶解性薬剤収容マトリックス中に配合することによってこれらの利点を達成する。薬剤は、種々の可能な非溶解性収容マトリックス中に配合することができる。例えば、薬剤は、スポンジ様マトリックス中に配合することができるし；薬剤をマイクロカプセルに封入することができるし；薬剤を、マイクロカプセル中に保持することができるし；薬剤を、透過性膜またはスクリーン様バリアー中に収容することができるし；または薬剤を、経粘膜投与に対して薬剤を放出することができる他の非溶解性収容利形中に保持することができる。

図1A〜図1Cについて論及し、薬剤含有利形を保持する透過性膜またはスクリーン様バリアーを有する、本発明の範囲内の種々の利形を例示する。

図1で示された利形10は、一定量の薬剤媒質14を保持する透過性バリアー12を含む。ハンドル16は、好ましくは、患者口中の利形の挿入、取出しおよび適当な施用を容易にするように利形に固定される。バリアー12は、細孔が比較的大きいスクリーン様または細孔が比較的小さい膜様であってよい。好ましくは、バリアーは、それを介して薬剤を通過させるのに十分な細孔度を有する。薬剤が患者の口外の条件下でバリアー中に保持されることおよび薬剤が患者口中でバリアーを透過することができることは重要である。

例えば、本発明の範囲内の一つの好ましい実施態様において、薬剤媒質粘度は、バリアー細孔での界面張力によって薬剤がバリアーを透過するのを妨げるように、口外で十分に高い。しかしながら、いったん利形が患者口中に入れられると、薬剤媒質の粘度は低下し、その結果、薬剤は膜を透過する。一つの実施態様において、薬剤媒質の粘度を、唾液と薬剤媒質との接触によって口中で低下させる。他

時間中放出することができる装置である。これらのスポンジ様マトリックスは、生物学的に不活性で、非刺激性、非突然変異性、非アレルギー性、無毒性、そして非生分解性である。それらは薬剤安定性を改良することさえもできる。適当なマイクロカプセルまたはスポンジ用マトリックスは、当該技術分野で知られている。

真のスポンジと同様に、スポンジ様マトリックスまたはマイクロカプセルは、細孔表面が大い非クラブシブル構造中に無数の連続ボイドを含む。スポンジ様マトリックスの寸法も、内部の細孔構造の数および寸法も、薬剤寸法および粘度に応じて変化する可能性がある。

薬剤は、適当な「トリガー」に反応してスポンジ様マトリックスから放出される。例えば、スポンジ様マトリックスをこすり若しくは圧縮し、マトリックスの温度を上昇させ（周囲温度に相対する患者の口中として）、または唾液などの適当な溶媒を導入することによって、薬剤の調節された放出を引き起こすことができる。圧力を用いて、スポンジ様マトリックスから薬剤を放出させることもできる。薬剤を含浸させたスポンジ様マトリックスを含む利形を押し付け且つ吸うことによって、薬剤が放出される。

薬剤がスポンジ用マトリックス中に配合されている場合の図1Cで示した本発明の範囲内の実施態様において、マトリックスはバリアー12中で保持されることができ、それによって、適当なトリガーに暴露された場合に薬剤がバリアーを透過するのが可能になる。

本発明の範囲内の他の実施態様において、スポンジ様マトリックスまたはマイクロカプセルに封入された薬剤粒子は、生体適合性結合剤または接着剤（溶解性かまたは非溶解性）、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、アルギン酸ナトリウムおよびトラガカントと一緒に保持されることができる。このような実施態様の一つの例を図2Aで例示する。多数のマイクロカプセル22は、利形24中で結合剤26によって互いに結合している。ハンドル28は、患者の口中の利形の挿入、取出しおよび適当な施用を容易にするように利形に結合しているのが好ましい。

特表平5-500058 (7)

図2Aは、剤形中の結合剤によって互いに結合した多数のマクロスポンジを例示しているが、マイクロカプセルに封入された薬剤粒子のような薬剤含有賦形剤も結合剤によって互いに適当に結合することができることは理解される。

本発明の更に別の実施態様において、スポンジ様マトリックスまたはマイクロカプセルに封入された薬剤粒子は、圧縮粉末剤形または他の溶解性マトリックス中で保持されることができる。

図2Bに例示した実施態様において、多数のマイクロカプセルに封入された薬剤粒子30は、剤形32において、圧縮性糊34および他の成分と一緒に互いに圧縮されている。ハンドル36も、剤形に結合しているのが好ましい。図2Bは、圧縮粉末剤形中に保持されたマイクロカプセルに封入された薬剤粒子を例示しているが、マクロスポンジのような賦形剤を含む他の剤形も、前記に記載した溶解性マトリックス材料から製造された剤形中に適当に保持されることができることは理解される。

前述のことから、非溶解性マトリックス組成物は、ホルダーまたはハンドルに結合しているのが好ましい。非溶解性マトリックスをホルダーに結合させることは、的確な投与量を投与することを容易にする。いったん特定の効果が誘発されたら、前記に記載のホルダーを用いて剤形を取り出すことができる。ホルダーは、剤形が成形されるときにホルダーを非溶解性マトリックス中に組み込むことによって非溶解性マトリックスに結合させるてもよい。或いは、マトリックスがいったん成形されたら、ホルダーを非溶解性マトリックスに対して接着し、圧縮し、ねじ込み、スナップ止めにしたまたは結合してもよい。また他の実施態様において、剤形は、適当な薬剤を含む非溶解性連続可能投与要素を適当に配置されたホルダー上に滑らせることによって使用前に組み立ててもよい。場合によっては、溶解性または非溶解性の調味された連続可能要素をホルダー上に滑らせてもよい。

図3に例示した一つの実施態様において、透過性バリアー40は、室42およびその室に対する開口部44を面成する。室は、マクロスポンジ、マイクロカプセルに封入された薬剤粒子、薬剤凝集または他の類似の薬剤含有配合物の形態の薬剤組成物46で充填される。ホルダー48は、開口部44のためのカバー

50を含む。カバー50は、開口部44を確実にシールするように配置され、同時に、剤形に対してホルダー48を結合するための手段を与える。この方法では、薬剤の量および濃度を使用前に剤形中に入れることができる。薬剤は、必要ならば、使用中に補充または取り替えることもできる。

薬剤含有マトリックスをホルダー上に取り付けることで、各種治療薬の経粘膜吸収を容易にすることができることは理解される。ホルダーへの取り付けは、患者に対する薬剤の検証可能な移動も容易にする。例えば、薬剤は、退色が薬剤の患者への移動を示すように、染料に結合してもよい。ホルダーは、薬剤収容マトリックスが患者口中の所望の位置に置かれることを可能にし且つ医療の専門家がマトリックスの適当な施用を検証することを可能にする好都合な基準点を与える。

図4に例示した剤形60は、多数の連続可能な投与要素62を含む。投与要素62は、錠状カプリング66および錠状カプリング68を面成する中空コア64を含む。投与要素70は、中空コアが錠状カプリングを面成しないことを除き、投与要素62と實質的に同様に配置される。投与要素は、スクリーン微材料、例えば、中空コアの周囲に成形されたまたは二次加工される材料の繊維または孔あきシートから構成されるのが好ましい。中空コアは、ポリエチレンなどの適当な生体適合性材料から構成することができる。スクリーン微材料は、所望の薬剤を保持するための室を面成し且つ図1A〜図1Cに関して前記に記載したのと實質的に同様の方法で薬剤を放出する。

剤形60は、多数の投与要素をそれらの錠状カプリングおよび錠状カプリングそれぞれを介して重ね合わせることによって構成される。ホルダー72は、その一端に構成された錠状カプリング74を含み、連続可能な投与要素に結合しているのが好ましい。使用前に剤形を組み立てる能力は、個々の患者または状況に対して剤形を「受注製薬」することを可能にする。種々の濃度の1種類の薬剤またはたとえ複数の薬剤でも、この方法で投与することができる。

図5および図6に、本発明の範囲内のもう一つの可能な剤形実施態様を例示する。剤形80は、中空コア84の周囲に成形されたカバー材料82を含む。中空コアは、ホルダー86に取り付けられるのが好ましい。カバー材料82は、

その中に埋封された所望の薬剤88を有する厚いメッシュまたは孔あきシートであるのが好ましく、それによって薬剤が患者の口の粘膜から浸出するかまたは浸入することを可能にする。薬剤は、粉末、液体、マイクロカプセルに封入されるかまたはカバー材料82中に捕捉されていてよいので、その結果、薬剤は口の環境中で放出される。

図7〜図9に例示した実施態様は、薬剤凝集に加えられる圧力を調整することによって薬剤投与速度を調節することを可能にする。図7および図8に示した剤形90は、ホルダー92およびホルダー92中の内部に突き通されたねじ94を含む。ホルダー92およびねじ込みキャップ96に対して半透過性膜98を固定し、それによって一定量の薬剤凝集100のための収容バリアーが与えられる。膜98は、口の環境中でそれを介して薬剤を通過させるのに十分な細孔度を有することによって前記に記載したものと同様である。薬剤凝集は、液体薬剤溶液または懸濁液であってよい。

操作において、剤形90は、患者の口中に入れられ、ねじ94は、薬剤凝集100が加圧下に置かれることによって薬剤が膜98を透過する速度を上昇させるようにねじ込まれる。

図9で例示した実施態様は、圧縮されることができる薬剤が埋封された中空コア薬剤凝集102中に薬剤が埋封されていることを除き、図7および図8で示したのと同様である。操作において、剤形は患者の口中に入れられ、ねじ94は、薬剤凝集102が圧縮されることによって、患者の粘膜を介する吸収に対して薬剤を直接放出するようにねじ込まれる。

図10および図11に、本発明の範囲内の更に別の可能な実施態様を示す。剤形110は、中空コア114の外縁の周囲に位置した多数のチューブ微材料112を含む。中空コアはホルダー116に取り付けられているのが好ましい。膨脹性材料の層118は、場合により、チューブ微材料および中空コアの間に位置してよい。

チューブ微材料は、スクリーン微材料120、例えばナイロンメッシュまたはテフロンメッシュから成形され、半円筒形で成形される。チューブ微材料は、

スクリーン微材料が一定量の薬剤122のためのバリアーを与えるように、膨脹性材料118に取り付けられる。膨脹性材料118は、患者の口中に入れられた場合に水和し且つ膨脹する多孔質メッシュ中に包まれたメチルセルローズまたは類似の材料から構成されるのが好ましい。膨脹により、増大した圧力が多孔質チューブ微材料に加えられ、それによって、薬剤が剤形から放出される速度を増大させる。

図12に例示した実施態様は、薬剤がメチルセルローズなどの膨脹性材料124中に直接埋封されていることを除き、図10および図11に示したのと同様である。薬剤は、材料124が患者の口中で膨脹するに従って放出される。

図で示されていないもう一つの任意の実施態様では、中空コア114を、ポリエチレンまたは類似の材料から構成された中空チューブと置き替えて、それが薬剤を含有するチューブ微材料に対して膨脹するように、それに空気を注入することができる。圧力（注入された空気の既知容量からの）およびチューブ微材料を覆う細孔度によって、薬剤の放出速度が抑制される。

図13および図14に、図10で例示した実施態様の変形である剤形を示す。図13および図14の剤形130は、多数のチューブ微材料132を含む。チューブ微材料132を、図14での断面で示す。材料132はスクリーン微材料134を含み、それが一定量の薬剤凝集136をカプセルに封入している。硬質ステム138は、スクリーン微材料134に結合し、そして中空コア138に成形された対応するスロット中に滑らせ且つ固定されるように配置される。ハンドル140は、剤形の施用および取出しを容易にするように中空コアに固定されるのが好ましい。

剤形130は、多数のチューブ微材料132の硬質ステムを中空コアに成形された対応するスロット中に滑らせることによって使用前に組み立てることができる。使用前に剤形を組み立てる能力は、個々の患者または状況に対して剤形を「受注製薬」することを可能にする。種々の濃度の1種類の薬剤またはたとえ複数の薬剤でも、この方法で投与することができる。

図15に、使用前に別個に組み立てることができるもう一つの可能な剤形実施

態様を例示する。図15の剤形150は、多数の投与要素152から組み立てられる。各投与要素は、半中実ディスク156の周囲に位置するリング154を含む。リング154は適当な多孔質材料、例えばナイロン若しくはデークロンの織物またはナイロン、ポリプロピレン若しくはポリエチレンの孔あきシートから二次加工される。リング154は、液体かまたは粉末の薬剤で充填される。半中実ディスクは穴158を形成して、その中に多数の投与要素をホルダー上に組み立てることができるようにする。使用前に剤形150を組み立てる能力は、個々の患者または状況に対して剤形を「受注製造」することを可能にする。種々の濃度の1種類の薬剤またはたとえ複数の薬剤でも、この方法で投与することができる。

前述の剤形は、本発明にしたがって製造することができる種々の実施態様を例示するために与えられる。前述の剤形配置が、本発明の実施態様の多数の種類を包括するものまたは余すところがないものではないということは理解される。非溶解性剤形配置が生体適合性であり且つ患者の粘膜組織を介する吸収に対して薬剤を放出することができるということが重要である。その配置は、好ましくは、構造、形状、および患者にとって好ましいテクスチャーを有していなければならない。

ある種の治療薬、例えば局所麻酔薬、アンチブラック剤、局所鎮痛薬、局所抗分泌薬および局所抗真菌性薬による効果の限局化も、本発明によって達成することができる。中枢神経系作用薬（例えば、鎮静、不安緩和、無痛覚、健忘および麻酔）、心血管作用薬（例えば、抗高血圧薬および抗狭心症薬）、腎臓血管作用薬および他の多数の治療薬による運動性全身効果も、本発明を用いることによって達成することができる。

薬剤剤形をホルダー上に取り付けるとは、更に、検査のために薬剤を一時的に取り出したりまたは必要な場合にその効果を低減させることを容易にする。縫口によるまたはたとえ舌下によるとしてもそのような薬剤の投与とは異なり、本発明の組成物は、任意の特定の時点で誘発された効果を評価するために容易に取り出すことができる。丸剤またはトローチを用いる場合、効果を評価するために中間の段階で患者の口から取り出すことは、通常、不可能ではないとしても頻用

的ではない。

ホルダーに結合した非溶解性薬剤収容マトリックスは、トローチとは対照的に、剤形を飲み込むのも遅れることができる。既存のトローチ等に関する一つの主要な問題は、それらのゆるい性質である。いったんトローチが砕かれると、調節された緩慢放出は更に理想的ではなくなる。

本発明は、風味の良い薬剤を与える能力を提供する。多くの薬剤について、多くの薬剤の極端な苦みまたは他の不快な味ゆえに、従来、良い味の薬剤を提供することは極めて困難であった。マイクロカプセル封入およびマイクロスポンジの技術を用いることは、多くの薬剤の不快な味を隠すのに役立つ。更に、好ましい風味特性を、種々のフレーバー、甘味料等を加えて、理想的な製品配合物を形成することによって達成することができる。成分は固体または液体（またはマイクロスポンジから徐々に放出される液体であっても）として混合されるので、溶融キャンデー剤塊に不溶性の調味用香料成分を混合することに関係した問題は避けられる。

本発明により、ある種の薬剤の遊離酸または遊離塩基形態を用いること並びにpHの両極端およびその結果としての味の悪さが避けられるようにそれらの薬剤を緩衝することが可能であるということに留意することは重要である。

本発明のもう一つの重要な特徴は、非溶解性マトリックス中に透過促進剤を配合することである。透過促進剤は、親油性および非親油性薬剤に対する粘膜透過性を改良する。したがって、本発明の範囲内の組成物および方法は、親油性ならびに非親油性薬剤の使用を可能にする。

2. 製造方法

本発明の範囲内の剤形中で生成するための非溶解性薬剤収容マトリックスを製造するために、薬剤を、薬剤収容剤形またはマトリックス中に入れる。現在のところ好ましい3種類の薬剤収容剤形があり、すなわち、薬剤緩衝を保持するための(1)スポンジ微粒子剤形またはマイクロスポンジ、(2)マイクロカプセル封入および(3)透過性またはスクリーン微粒子である。前述の一般的な実施態様の3種類のいずれにおいても、他の成分を加えて、結果として得られ

た剤形の有効性および許容性を改良することができる。

含まれる成分の種類は、概して、下記の種類に分類される。

- (1) 調味用香料、
- (2) 甘味料、
- (3) フレーバー増強剤、
- (4) 緩衝剤生成剤、
- (5) 1種類以上の治療薬および
- (6) 透過促進剤。

成分は、薬剤緩衝の離型性または徐々に離型性の液体成分であることができる。または成分はスポンジ微粒子マトリックス中に配合するか若しくはマイクロカプセルに封入することができる。初期材料または不活性成分はいずれも、GRASリスト（「概して安全と認められる」）にあるものでなければならない。

広範囲のフレーバーが、本発明の範囲内の良い味で且つ望ましい薬剤を製造するのに入手可能である。これらは薬剤の不快な味を隠すために必要とされる。調味用香料は、所望により混合して、特定の薬剤に適合する特定のフレーバー配合物を製造してもよい。本発明に関連して用いられてきた若干の製薬用の調味用香料としては、人工のバニラ、バニラクリーム、ハッカ、チェリー、オレンジハッカ、グレープ、ココナッツ、チョコレート、メントール、カンゾウ、レモンおよびバタースコッチがある。

製薬技術分野で既知の他の調味用香料も、本発明の成分を混合する容易さゆえに許容しうる。多数の調味用香料はいずれも、任意の特定の用途に必要とされる特定の望ましい風味特性を生じるために、任意の望ましい比率で混合することができる。例えば、フレーバーの組み合わせは、任意の特定の薬剤の風味特性に適合させるために変更してもよい。

最終製品に対して望ましい色を生じるために、人工着色を組成物に加えることもできる。前記に記載した調味用香料は、概して、他の主要成分と同様に白色粉末である。したがって、色された最終製品が望ましい場合、更に別の着色が必要である。着色も、特定の溶解性マトリックス中に含まれる薬剤の種類および溶

度を示すコードとして重要であることがある。「エフ・ディー・シー (FD&C)」で保証されることが知られている任意の種類の色を用いて製品を着色することができる。

良い味の薬剤を提供するためには、甘味料を組成物に加えるのが好ましい。現在のところ好適である甘味料としては、アスパルテーム（ニュートラスイート (NutraSweet)®）および圧縮性糖粉末糖がある。他の甘味料、例えばフルクトースおよびソルビトール、マンニトール、キシリトール、シクロン酸塩、アセスルファム (acesulfame) K、タオマチン、スクラロース、アリテーム、PS99/PS100、グリシルリジン、モノリン、ステビオシド、ミラクリンまたはシロリ。本発明の範囲内で用いるのに許容し得ることがある。更に、入手される甘味料または甘味料の組み合わせが、良い味の剤形が製造されるように薬剤および他の成分に適合することが望ましい。

マルチデキストリンおよびシクロデキストランも、一層良い味の組成物を与えるように加えることができる。マルチデキストリンおよびシクロデキストランは、通常、組成物中の不快な風味（例えば、大部分の薬剤の苦み）を消散させるために用いられる。

用途によっては、良い味の製品を得るために、組成物に対してフレーバー増強剤を加えるのが望ましいことがある。フレーバー増強剤は、剤形を消費中に患者の口中で更に快感を与える。本発明の範囲内のフレーバー増強剤としては、リボチド（ヌクレオチド）およびグルタミン酸モノナトリウム（「msg」）などの物質がある。

調味用香料成分の適当な変更を行って、剤形が、成人、未成年、小児または新生児である望ましい患者群によって最終的に許容されるように、風味知覚を隠すかまたは最適にさせることができる。

更に詳細に以下で検及するように、組成物中に緩衝剤を含むことが望ましいこともある。緩衝剤は、口中の薬剤を、口、咽喉および食道の粘膜組織を介して透過するのに好ましいpH環境におく能力を提供する。組成物中に配合された緩衝剤を用いて、粘膜組織を介して一層容易に移動する活性成分または薬剤の非イオ

ン化形態が存在することを容易にするために、口の唾液環境のpH変化に影響を与えることができる。

更に、適当にpHを調整することは、過度に酸性（例えば、酸味）かまたは過度に塩基性（例えば、苦み）の薬剤を用いて一層風味の良い製品を製造する助けとなることである。その結果、クエン酸/クエン酸ナトリウムなどの緩衝系は、溶解性マトリックス中に加えるのに望ましいことが分かった。リン酸緩衝系を用いることもできる。

粘膜を介する薬剤透過性を改良することができる適当な透過促進剤を、溶解性組成物中に更に含むことができる。透過促進剤は、非脂溶性薬剤を用いる場合に特に重要であるが、脂溶性薬剤にも同様に有効であることができる。本発明の範囲内で用いることができる典型的な透過促進剤の例を下記に論及する。

前記に記載した非溶解性薬剤収容マトリックスに対して、適当な治療または薬剤を加える。更に詳細に下記に論及するように、様々な種類の薬剤が、本発明のマトリックス組成物中に容易に配合される。本発明の範囲内で用いられる典型的な薬剤としては、中枢神経系、心血管系、呼吸器系、腎臓血管系または他の生体系に影響を及ぼす薬剤がある。

3. 薬剤pKaを考慮するpHの調整

大部分の薬剤が弱酸性または弱塩基性であり且つ非イオン化およびイオン化双方の形態で溶液中に存在することは周知である。通常、薬剤の非イオン化部分は脂溶性であり且つ細胞膜を介して容易に拡散することができるということが分かった。逆に、イオン化部分は脂質不溶性であることが多く、場合によっては、細胞の脂質膜を有効に貫通することができないことがある。その結果、イオン化形態の薬剤は、中枢神経系、心血管系および腎臓血管系に対する薬剤効果をもたらすには概して不十分である。

薬剤がイオン化形態で存在するかまたは非イオン化形態で存在するかということは、薬剤のpKaおよび、それに対応して溶液のpHに大きく依存する。本発明は、溶液のpHを調整し、それによって薬剤の非イオン化形態のイオン化形態に対する比率を調節する独特の能力を提供する。

式中、Xは、非イオン化薬剤形態のイオン化薬剤形態に対する比率である。この計算を解くことによって、口中の典型的な条件下では、有効なメトヘキシタールの7.2%が非イオン化形態で存在しているであろうということが示される。前述のように、非イオン化薬剤形態は、脂質細胞膜を介して輸送される主要な形態である。

唾液のpHが緩衝されて約6.7まで低下する場合、非イオン化状態の薬剤のイオン化状態の薬剤に対する比率は劇的に変化する。この結果に対応して、有効な薬剤の量が劇的な変化が生じる。これらの条件下では、有効な薬剤の94%が非イオン化形態で存在する。

前記に記載した二組のpH条件下で生じた非イオン化状態の薬剤のイオン化状態の薬剤に対する比率を比較することによって、劇的な変化が生じていることが認められる。pHを7.5から6.7に変化させることにより、脂質膜を介する放出に有効な非イオン化状態の薬剤の濃度の実質的な改良がもたらされる。この結果、口中の細胞膜を介する薬剤放出が劇的に改良されることになり、そして投与される薬剤の有効性が対応して増大することになる。

前記に論及したようなpHの変化は、薬剤組成物中に特定の緩衝系を配合することによって達成することができる。現在のところ好ましい緩衝系の一つは、クエン酸/クエン酸ナトリウム系であるが、しかしながら、他の慣用的な緩衝剤（例えば、リン酸塩）を用いてもよい。このような緩衝剤を用いることによって、口の粘膜薬剤吸収が十分に実現可能で且つ最適な放出方法であるように、劇的な優れた結果を得ることができる。

pHの変化による更に別の利点が、薬剤の風味特性を改良することができるということであってよいことは理解される。pHが極めて高い薬剤は、典型的に、極めて苦い味である。pHを低下させるにしたがって、その苦みは少なくなり、次に、塩辛くなり、そして最後には、酸味になることがある。調味料は、一層低いpH範囲での薬剤の風味特性をより適切に改良することができる。その結果、薬剤放出を改良することに加えて、pHを緩衝することにより、組成物の風味特性も改良することができる。前述の論及は、非イオン化薬剤形態の百分率を

非溶解性薬剤収容マトリックスまたは薬剤の成分は、非イオン化状態の薬剤濃度が増大するように口中の唾液のpHを十分に変化させるように計画されることである。非イオン化状態の薬剤の百分率が増大した場合、対応して、薬剤の粘膜吸収が増大する。したがって、唾液のpH環境に影響を及ぼすことによって、実際の薬剤吸収の量および速度を大いに改良し、それによって、薬剤の効果の初期開始を大いに改良することが可能である。pH緩衝系（例えば、リン酸塩またはクエン酸緩衝系）を薬剤中に加えることによって、非イオン化（脂質溶性）形態の薬剤の放出を大いに促進することができる。

薬剤の放出を最大限にするためには、pKaを約5〜約8の範囲にするのが望ましいことが多い。pKaは、解離定数（Ka）の負の対数（底10）として定義される。更に、pKaは、与えられた酸の50%がイオン化状態であり且つ50%が非イオン化状態である時点のpHとして定義することもできる。pKaという用語は、塩基を論及する場合に用いられる。pKaおよびpKbは、荷電した種および非荷電の種の濃度が知られている場合、周知のヘンダーソン・ハッセルバッハ（Henderson-Hasselbach）式を用いてpHから算出することができる。ヘンダーソン・ハッセルバッハ式は、以下の通りである。

$$\begin{aligned} \text{塩基に対しては、} & \quad pKa = pH + \log \left| \frac{\text{荷電}}{\text{非荷電}} \right| \\ \text{酸に対しては、} & \quad pKa = pH + \log \left| \frac{\text{非荷電}}{\text{荷電}} \right| \end{aligned}$$

これらの式から、薬剤の非イオン化部分は、弱酸性薬剤のpHを低下させ且つ弱塩基性薬剤のpHを増加させることによって増加する。

種々のpHのpKaに対する効果およびそれによる有効な非イオン化状態の薬剤に対する効果は極めて劇的である。例えば、強力な中枢神経系作用薬であるメトヘキシタールナトリウム（弱酸の塩）のpKaは7.9である。同時に、唾液の通常のpHが約7.5である場合、これらの値を下記のようにヘンダーソン・ハッセルバッハ式に当てはめることができる。

$$7.9 = 7.5 + \log (X)$$

増加させることによって薬剤の透過性を促進するためにpHを変更することに集中してきたが、pHが薬剤透過性を促進することができるその機序はまだ知られていない。例えば、pHは、薬剤透過性を促進する薬剤の分子配置に影響を及ぼすことがある。それにもかかわらず、薬剤のpHは薬剤投与において重要な要件であることが多い。

4. 粘膜透過促進剤

前記に論及したように、大部分の薬剤は、溶液中において非イオン化形態およびイオン化形態双方で存在する。一般的には、脂溶性または脂溶性の薬剤のみが粘膜を介して容易に拡散する。しかしながら、非脂溶性薬剤は、粘膜が透過促進剤で処理された場合に、粘膜を介して拡散することができることが見出された。更に、ある種の透過促進剤は脂溶性薬剤および非脂溶性薬剤の透過性を有意に促進することができることが見出された。

典型的な透過促進剤としては、胆汁酸塩、例えばコール酸ナトリウム、グリココール酸ナトリウム、グリコデオキシコール酸ナトリウム、タウロデオキシコール酸塩、デオキシコール酸ナトリウム、リトコール酸/ノコール酸ナトリウム、ケノデオキシコール酸塩、ウルソコール酸塩、ウルソデオキシコール酸塩、ヒオデオキシコール酸塩、デヒドロコール酸塩、グリコケノコール酸塩、タウロケノコール酸塩およびタウロケノデオキシコール酸塩がある。他の透過促進剤、例えば、ドデシル硫酸ナトリウム（「SDS」）、ジメチルスルホキシド（「DMSO」）、ラウリル硫酸ナトリウム、飽和および不飽和脂肪酸の塩および他の誘導体、界面活性剤、胆汁酸塩類似体、胆汁酸塩の誘導体または米国特許第4,746,508号明細書に記載のこのような合成透過促進剤を用いてもよい。

与えられた薬剤に最もよく作用する促進剤を予測することはほとんど不可能である。それぞれ個々の薬剤については、経験によってのみ最も適当である促進剤を見分けることができる。しかしながら、一般的には、胆汁酸塩は脂溶性薬剤に対する十分な促進剤であり且つ長鎖脂肪酸、それらの塩、誘導体および類似体は脂溶性薬剤に対してより適していると考えられる。DMSO、SDSおよび中鎖脂肪酸（C-18〜約C-14）、それらの塩、誘導体および類似体は、親水性

および親油性双方の薬剤に対して作用することができる。

ある種の促進剤の有効性は、透過される化合物に応じて変化することがある。ある特定の促進剤は、ある薬剤に対しては極めてよく作用することができるが、別の薬剤に対しては全く作用しないことがある。例えば、オレイン酸は、極めて親油性の薬剤であるエストラジオールの経粘膜透過性を大きく改良するが、オレイン酸は、極めて親水性の薬剤であるグルコースの経粘膜透過性に対しては全く作用しない。与えられた促進剤が与えられた薬剤の透過性を促進することができるかまたはできないかを推測することは可能であるが、促進剤の実効の有効性は経験的に検証されなければならない。

溶解性マトリックス材料中の透過促進剤濃度は、促進剤の効力および溶解性マトリックスの溶解速度に応じて変化することができる。促進剤の濃度を決定するための他の判定基準としては、薬剤の効力および所要の遅れ時間がある。促進剤濃度の上限は、粘膜に対する毒性作用または粘膜の刺激限界によって設定される。

下記は、典型的な促進剤および各促進剤の代表的な濃度範囲についてのリストである。

促進剤	操作上の濃度	好ましい範囲
コル酸ナトリウム	0.02%~50%	0.1%~16%
ドデシル硫酸ナトリウム	0.02%~50%	0.1%~2%
デオキシコル酸ナトリウム	0.02%~50%	0.1%~16%
タウロデオキシコル酸塩	0.02%~溶解度	0.1%~16%
グリココル酸ナトリウム	0.02%~溶解度	0.1%~16%
タウロコル酸ナトリウム	0.02%~溶解度	0.1%~16%
DMSO	0.02%~溶解度	5%~50%

5. 適当な治療薬

本発明を有効に行うためには、非溶解性薬剤吸収マトリックス中に配合される治療薬が、単独でまたは環境pHの適当な調整若しくは他の化学的変更によって、または適当な透過促進剤との組み合わせで粘膜を透過することができるということが必要である。

本発明は、中枢神経系に影響を及ぼす様々な薬剤に対して応用できる。例えば、本発明は、オピオイド作用薬（例えば、フェンタニール、アルフェンタニール、スフェンタニール、ロフェンタニールおよびカルフェンタニール）、オピオイド拮抗薬（例えば、ナロキソンおよびナルブフェン）、ブチロフェノン（例えば、ドロペリドールおよびハロペリドール）、ベンゾジアゼピン（例えば、バリウム、ミダゾラム、トリアゾラム、オキサゾラムおよびロラゼパム）；GABA刺激薬（例えば、エトミデート）；バルビツレート（例えば、チオペンタール、メトヘキシタール、チアマゾール、ペンタバルビタールおよびヘキシバルビタール）；ジイソプロピルフェノール薬（例えば、ジアリバン）；並びに他の中枢神経系作用薬、例えばレボドパを投与する場合に容易に用いることができる。他の薬剤を単独でまたは組み合わせる本発明の範囲内で用いてよいことは理解される。

表1に、本発明の剤形中に配合するのに適している若干のCNS作用薬並びにそれらの薬剤の若干の特徴を記載する。

表1

総称薬剤	薬剤種類	用量範囲
メトヘキシタール	バルビツレート	10~500mg
ペンタバルビタール	バルビツレート	50~200mg
チアマゾール	バルビツレート	10~500mg
チオペンタール	バルビツレート	50~500mg
フェンタニール	オピオイド作用薬	0.05~5mg
アルフェンタニール	オピオイド作用薬	0.5~50mg
スフェンタニール	オピオイド作用薬	5~500μg
ロフェンタニール	オピオイド作用薬	0.1~100μg
カルフェンタニール	オピオイド作用薬	0.2~100μg
ナロキソン	オピオイド拮抗薬	0.5~5mg
ナルブフェン	オピオイド拮抗薬	1~50mg
ジアゼパム	ベンゾジアゼピン	1~40mg
ロラゼパム	ベンゾジアゼピン	1~4mg
ミダゾラム	ベンゾジアゼピン	0.5~25mg
オキサゼパム	ベンゾジアゼピン	5~40mg
トリアゾラム	ベンゾジアゼピン	250~1000mg
ドロペリドール	ブチロフェノン	1~20mg
ハロペリドール	ブチロフェノン	0.5~10mg
アロパニジド	オイゲノール	1~10mg
エトミデート	GABA刺激薬	5~60mg
アロパノール	置換フェノール	3~50mg
ケタミン	フェンシクリジン	5~300mg
ジアリバン	置換フェノール	5~20mg

心臓血管系および腎臓血管系に対する効果を有する薬剤も、本発明の剤形を用いて投与することができる。このような薬剤の若干の例を表2で確認する。

表2

総称薬剤	薬剤種類	用量範囲
ブレンリウム	抗不整脈性	50~500mg
カプトプリル	ACE阻害薬	25~75mg
クロニジン	抗高血圧薬	0.1~0.5mg
ドパミン	腎臓血管性	0.5~5mg
エナラプリル	ACE阻害薬	5~15mg
エスモロール	抗高血圧薬/アンギナ	100~250mg
フロセミド	利尿薬	20.0~100mg
イソソルビド	アンギナ	2.5~40mg
ラベタロール	抗高血圧薬	100~400mg
リドカイン	抗不整脈性	50~250mg
メトランゾン	利尿薬	5~50mg
メトプロロール	抗高血圧薬	25~100mg
ナドロール	抗高血圧薬	40~160mg
ニフェジピン	抗高血圧薬/アンギナ/血管拡張薬	10~40mg
ニトログリセリン	抗高血圧薬/アンギナ	0.4~1.0mg
ニトロプルシド	低血圧性	10~50mg
アロアラノロール	抗高血圧薬/アンギナ	0.1~50mg

前述の他に、本発明の剤形を用いて投与することができる多数の他の薬剤が存在する。代表的なこの種の薬剤の例は、表3で確認されるものである。

表3

総称薬剤	薬剤種類	用量範囲
ベンズキナミド	制吐薬	25~100mg
メクリジン	制吐薬	25~100mg
メトクロプラミド	制吐薬	5~20mg
プロクロペラジン	制吐薬	5~25mg
トリメトベンズアミド	制吐薬	100~2500mg
クロトリマゾール	抗真菌性	10~20mg
ナイスチチン	抗真菌性	100,000 ~500,000単位
カルビドバ	抗パーキンソン	レボドパと併用して 10~50mg
レボドパ	抗パーキンソン	100~750mg
スクラルフェート	抗分泌性	1~2g
アルブテロール	気管支拡張薬	0.8~1.6mg
アミノフィリン	気管支拡張薬	100~500mg
ベクロメタゾン	気管支拡張薬	20~50μg
タイフィリン	気管支拡張薬	100~400mg
エビネフリン	気管支拡張薬	200~500μg
フルニソリド	気管支拡張薬	25~50μg
イソエタリン	気管支拡張薬	170~680μg
イソプロテノールHCl	気管支拡張薬	60~260μg
メタプロテノール	気管支拡張薬	0.65~10mg
オクストリフィリン	気管支拡張薬	50~400mg
テルブタリン	気管支拡張薬	2.5~10mg
テオフィリン	気管支拡張薬	50~400mg
エルゴタミン	抗片頭痛	2~4mg
メチセルジド	抗片頭痛	2~4mg
プロプラノロール	抗片頭痛	80~160mg
スロクチジル	抗片頭痛	200~300mg
エルゴノビン	分娩促進薬	0.2~0.6mg
オキシトシン	分娩促進薬	5~20単位
デスマレシニアセテート	抗利尿薬	10~50μg
リアレシン	抗利尿薬	7~14μg
バソアレシン	抗利尿薬	2.5~60単位
インスリン	抗高血糖性	1~100単位

前述の薬剤に加えて、ある種の高分子薬剤（例えば、 β -エンドルフィン、エンケファリン、ブラジキニン、アノテニン（anlotensin）I、性腺刺激ホルモン、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）、カルシトニン、上皮小体ホルモンおよび成長ホルモン）、多糖類（例えば、ヘパリン）、抗原、抗体並びに酵素を、本発明の範囲内の経粘膜投与に応用することができる。

本発明の範囲内の非溶解性薬剤収容マトリックス中に薬剤を配合する場合、通常、用いられる薬剤の量は、より伝統的な注射および経口投与法で用いられる量とは異なる。薬剤の脂溶性の性質、その効力、透過促進剤の使用および薬剤の最終用途に応じて、典型的な剤形での薬剤の全濃度は、注射で典型的に用いられた薬剤の量を越えて最大50倍まで含むことができるが、経口によって用いられる量よりかなり少量含んでもよいし、ある種の筋肉内注射で用いられる量よりも少量含んでもよい。例示のために、表1、表2および表3に、典型的に用いることができると思われるある種の薬剤の投与量の現在考えられる範囲を記載する。

広範囲の薬剤を本発明の範囲内で用いることができる。本発明は、他の点では不溶性で不快な風味でありまたは他の望ましくない特性を有する薬剤を、非溶解性薬剤収容マトリックス中に配合することを可能にする。この能力は、剤形の種々の成形技術によって与えられる。本発明は、更に、脂溶性並びに非脂溶性の薬剤を透過促進剤の使用に応じて用いることを可能にする。

要するに、広範囲の薬剤を本発明の範囲内で用いることができることは理解される。同時に、いくつかの利点が与えられる。薬剤の有効な放出が促進され、同時に、薬剤の分解は免れる。薬剤は投与量対効果方式で投与することもでき、その結果生じた薬剤効果は的確に調節される。

6. 要約

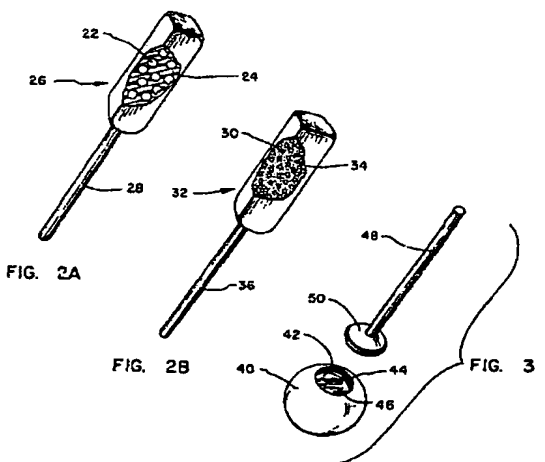
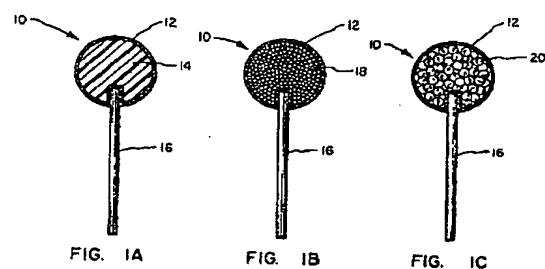
要するに、本発明は、迅速な効果を得るために、的確な用量で薬剤を投与するための組成物およびその製造方法を提供する。更に、本発明は、下記の属性を有する非溶解性薬剤収容マトリックスを含む薬剤を成形するための方法を提供する。

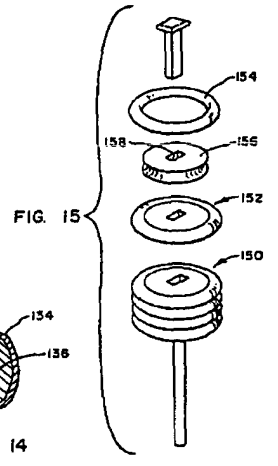
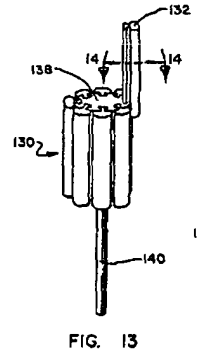
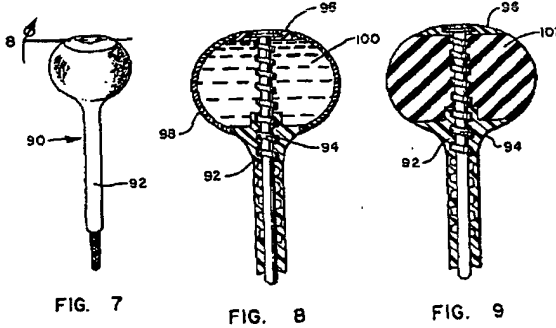
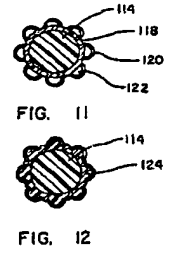
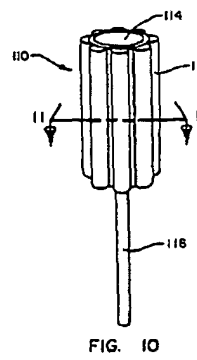
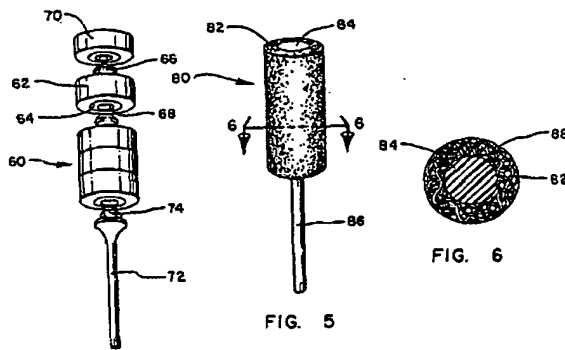
(1) 融点が比較的低い薬剤を、その薬剤を分解することなく用いることができ

- (2) 揮発性である薬剤をマトリックス中に配合することができ;
- (3) 不快な風味特性を隠すことができ;
- (4) 不溶性成分を用いることができ;
- (5) 化学的不相溶性成分を用いることができ;
- (6) 緩衝液生成試薬を加えて、イオン化薬剤形態および非イオン化薬剤形態の比率を最適にすることができ;
- (7) 透過促進剤を加えて、薬剤の吸収を増大させることができ;
- (8) 脂質溶性混合物を加えて、薬剤の吸収を増大させることができ;
- (9) 脂溶性および非脂溶性双方の薬剤を適当に用いることができる。

したがって、本発明は、薬剤の投与量および効果に対して的確な制御を与える能力を提供する。これは、ハンドルを有する非溶解性薬剤収容マトリックスまたは剤形を吸うことによる薬剤の経粘膜投与によって得られる。その結果、的確な投与量および効果を得ることができる。

本発明は、その精神または本質的特徴から逸脱することなく、他の具体的な形で具体化することができる。記載した実施形態は、あらゆる点で、単に例示するものとして考慮されるべきであり、制限するものとして考慮されるべきではない。したがって、本発明の範囲は、前述の明細書によるよりもむしろ添付の請求の範囲によって示される。請求の範囲の同等物の意味および範囲内である変更はいずれも、それらの範囲内に含まれるべきである。





国际调查报告

1. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER BY OFFICIAL STATISTICS (IPC Class. No. 424/440)		
IPC (5): A61K 9/68 U.S. CL. 424/440		
2. FIELD OF SEARCH		
Classification System	Classification System	
U.S.	424/439, 440, 441	
3. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Classification of Document	Relevance to Claim
A	US. A. 122,507 (WILLS) 02 JANUARY 1972 See entire document.	1-47
A	US. A. 2,983,404 (HAMMER) 06 DECEMBER 1960 See entire document.	1-47
A	US. A. 3,556,811 (SMITH) 19 JANUARY 1971 See entire document.	1-47
A	US. A. 3,622,352 (DAYLOR, JR.) 23 NOVEMBER 1971/ See entire document.	1-47
A	US. A. 3,697,641 (AHRENS) 10 OCTOBER 1972 See entire document.	1-47
A	US. A. 4,551,329 (HARRIS) 05 NOVEMBER 1985 See entire document.	1-47
A	US. A. 4,642,231 (PETERS) 10 FEBRUARY 1987 See entire document.	1-47
4. SUMMARY OF THE INVENTION		
5. CLAIMS		
6. ABSTRACT		
7. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search: 25 SEPTEMBER 1990		
Date of the Actual Completion of the International Search: 26 DEC 1990		
Signature of the International Searching Authority: T.K. Page		

TRANSMUCOSAL DOSAGE FORM

Patent Number: WO9103236

Publication date: 1991-03-21

Inventor(s): STANLEY THEODORE H (US); HAGUE BRIAN (US)

Applicant(s): UNIV UTAH RES FOUND (US)

Requested
Patent: ☐ WO9103236Application
Number: WO1990US04369 19900803Priority Number
(s): US19890403752 19890905IPC
Classification: A61K9/68EC
Classification: A61J3/00, A61K9/00M18B, A23G3/00Equivalents: AU6337190, AU642664, CA2066403, DE69027216D, DE69027216T, ☐ EP0490944
(WO9103236), A4, B1, ES2089027T, JP2749198B2, JP5500058TCited
Documents: US122507; US2963404; US3556811; US3622352; US3697641; US4551329;
US4642231

Abstract

Compositions and methods of manufacture for producing a medicament composition capable of absorption through the mucosal tissues of the mouth, pharynx, and esophagus. The present invention relates to such compositions and methods which are useful in administering lipophilic and nonlipophilic drugs in a dose-to-effect manner such that sufficient drug is administered to produce precisely a desired effect. The invention also relates to manufacturing techniques that enable therapeutic agents (30) to be incorporated into nondissolvable drug containment matrixes (34) which are capable of releasing the drug within a patient's mouth. An appliance or holder (36) is preferably attached to the drug containment matrix (34). Employing the present invention the drug (30) may be introduced into the patient's bloodstream almost as fast as through injection, and much faster than using the oral administration route, while avoiding the negative aspects of both of these methods. The nondissolvable drug containment matrix (34) may include permeation enhancers to increase the drug absorption by the mucosal tissues of the mouth. The matrix composition (34) may also include pH buffering agents to modify the salival pH thereby increasing the absorption of the drug (30) through the mucosal tissues.

Data supplied from the esp@cenet database - I2